Aus der Medizinischen Klinik der Universität Marburg.
(Direktor: Geh. Rat Prof. Dr. Matthes.)

Über die giftige und immunisierende Wirkung trypsin- und pepsinverdauter Typhusbazillen.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe

der

Hohen medizinischen Fakultät der Universität Marburg

vorgelegt von

Auguste Rannenberg,
approb. Aerztin aus Osnabrück.

ACAD.
LUGD. BAT.
BIBL.

MARBURG
Buchdruckerei von Joh. Hamel
1915.

Angenommen von der medizinischen Fakultät Marburg
den 6. März 1915.

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät.

Referent: Herr Geheimrat Professor Dr. Matthes.

In Dankbarkeit meinen lieben Eltern.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41556035_0125

Vor einigen Jahren sind an der Matthes'schen Klinik eine Reihe von Untersuchungen ausgeführt worden, die bezweckten, durch Verdauung Typhusbazillen aufzuschließen und auf diese Weise Gifte zu gewinnen, die vielleicht für eine Immunisation wertvoll sein könnten. Gottstein, der diese Untersuchungen ausführte, hat im wesentlichen mit pepsinverdauten Typhusbazillen gearbeitet, obgleich mit trypsinverdauten damals von Matthes und Gottstein auch einige Versuche angestellt worden sind. Das durch die Pepsinverdauung gewonnene Antigen hat Gottstein Fermotoxin genannt und hat von ihm folgende Wirkungen festgestellt: Das Gift, das thermostabil ist, ist pathogen für Meerschweinchen, Kaninchen und Ziegen und wirkt bei intravenöser, intraperitonealer und subkutaner Injektion. Die für Meerschweinchen von etwa 250 g tödliche Dosisverschiedener Fermotoxinpräparate beträgt 0,0087, 0,037, 0,04, 0,05, 0,1 Gramm Trockensubstanz. Bei Kaninchen ruft es eine Leukopenie hervor. Durch Behandlung der Tiere mit allmählich steigenden Dosen des Giftes kann man gegen tödliche Dosen des Giftes eine Immunität erzielen, Auch gegen lebende Typhusbazillen konnte Gottstein mit dem Fermotoxin eine Immunität erzielen, die keine bakteriolytische oder bakteriotrope war.

Zur Infektion bediente Gottstein sich des zur Herstellung des Fermotoxins benutzten Stammes, dessen Virulenz $^1/_8$ Oese betrug. Die vierfach letale Dosis ($^1/_2$ Oese) erhielt das mit Fermotoxin vorbehandelte Tier intraperitoneal. Später hat Lüdke sich in mehreren Arbeiten desselben Verfahrens bedient.

Ich erhielt nun den Auftrag, zunächst zu untersuchen, ob sich aus Typhusbazillen mit einer Trypsinverdauung giftige Substanzen gewinnen lassen, Substanzen, die jedenfalls giftiger als einfache Verdauungsprodukte wären. Wir haben zur tryptischen Verdauung gegriffen, weil sich herausgestellt hatte, daß mit den peptischen Verdauungsprodukten eine ausreichende Immunisierung nicht zu erzielen war, und weil wir inzwischen durch eine ganze Reihe von Arbeiten aus der Matthes'schen Klinik, die sich größtenteils an den Namen Kirchheim knüpften, über die Wirkungen des Trypsins gut orientiert waren.

Das erste Präparat wurde von Typhusbazillen hergestellt, die uns von der Firma Merck geliefert waren. Die lebende Kultur dieses Stammes tötete Meerschweinchen von 250 g Gewicht, die eine Normalöse intraperitoneal erhalten hatten, innerhalb 4 Tagen.

Wir erhielten die Bazillen abgetötet und stellten das Präparat auf folgende Weise her: 100 ccm Bazillenaufschwemmung — 20 ccm 4% Sodalösung — 2,5 g Trypsin wurden 12 Stunden bei 37° in den Brutschrank gestellt, dann zentrifugiert und durch Berkefeldfilter filtriert. Das Filtrat wurde unter Chloroform aufgehoben. Die Lösung enthielt in 1 ccm 0,0152 g Trockensubstanz.

Zur Bestimmung der Dosis letalis minima wurde das Gift intraperitoneal einverleibt. Die Bestimmung der Dosis letalis minima war insofern nicht leicht, als die Tiere sich, worauf auch Gottstein hingewiesen hat, dem Gift gegenüber außerordentlich verschieden resistent verhalten, sodaß es bei der Toxizitätsprüfung vorkommt, daß bei gleichschweren Tieren ein mit einer höheren Dosis geimpftes am

Leben bleibt, während ein anderes einer kleineren Dosis erliegt. Es wurden zunächst 4 Tiere mit Dosen von 1, 2, 3, 4 ccm gespritzt. Sie verhielten sich nach der Injektion still, waren sehr angegriffen, schlaff, legten sich auf die Seite, und atmeten verhältnismäßig wenig beschleunigt. Sie machten einen schwerkranken Eindruck und schienen in ihrer Extremitätenmuskulatur völlig gelähmt zu sein. Wenn man sie berührte, machten sie absolut keine Abwehrbewegungen. Nach 10—15 Minuten richteten sich die Tiere wieder auf, bewegten sich, und nahmen die natürliche Haltung an.

Ein Meerschweinchen von 340 g Gewicht erhielt 1 ccm (= 0,0152 g Tr. S.). Die Temperatur betrug vor der Injektion 38,5. Die folgenden einstündigen Messungen ergaben Temperaturen von 36,6, 34,2, 30, 29,5 und unter 29. 40 Minuten später, also 5 Stunden 40 Minuten nach der Injektion war das Tier tot. Die Sektion ergab im Abdomen etwas dünnes, klares Exsudat, das auf Agar verimpft sich als steril erwies, nur ganz vereinzelte stark degenerierte zellige Elemente enthielt, eine stark hyperämische Milz, ganz blasse Nebennieren, ein gerötetes Peritoneum parietale et viscerale, eine Blutüberfüllung des rechten Ventrikels. Kulturell war das Herzblut, das nicht flüssig blieb, sondern gerann, auf Agar verimpft, steril.

Ein zweites Meerschweinchen von 290 g Gewicht erhielt 2 ccm (= 0,0304 g Tr. S.). Die Temperatur betrug vor der Injektion 39,3. Die folgenden einstündigen Messungen ergaben Temperaturen von 37,6, 35,8, 33,8, 32,8, 30,6, 29,9 und unter 29. 5 Minuten später, also 7 Stunden 5 Minuten nach der Injektion war das Tier tot. Die Sektion ergab

im Abdomen ein geringes seröses, keine zelligen Elemente enthaltendes Exsudat, einige punktförmige Hämorrhagieen auf dem Peritoneum parietale, aber keinerlei Rötung an der Impfstelle, ein stark hyperämisches Splanchnicusgebiet, eine vergrößerte blaurote Milz, deren Ueberzug getrübt war, und bei der namentlich die Breite zugenommen hatte, die 2 cm betrug, eine leichtgerötete Nebenniere, eine Blutüberfüllung des rechten Ventrikels. Kulturell waren Peritonealexsudat und Herzblut, das gerann, auf Agar verimpft steril.

Ein drittes Meerschweinchen von 270 g Gewicht erhielt 3 ccm (= 0,0456 g Tr. S.). Die Temperatur betrug vor der Injektion 39,2. Die folgenden Messungen ergaben Temperaturen von 37, 36,5, 34,4, 32,2, 30,7 und unter 29. Nach 20 Minuten, also 6 Stunden 20 Minuten nach der Injektion war das Tier tot. Die Sektion ergab einen mäßigen serösen Erguß in der Bauchhöhle, ein stark gerötetes Peritoneum parietale, eine leicht gerötete Darmserosa, eine leicht vergrößerte Milz, die etwas roter war als normal, einen blutüberfüllten rechten Ventrikel. Peritonealflüssigkeit und Herzblut, das nicht flüssig blieb, erwiesen sich auf Agar verimpft als steril.

Ein viertes Meerschweinchen von 280 g Gewicht erhielt 4 ccm (= 0,0608 g Tr. S.). Die Temperatur betrug vor der Injektion 38,5. Die folgenden einstündigen Messungen ergaben Temperaturen von 36,3, 33,9, 32,5, 30,5, unter 29. 45 Minuten später, also 6 Stunden 45 Minuten nach der Injektion war das Tier tot. Die Sektion ergab einen serösen Erguß in der Bauchhöhle, ein hyperämisches Splanchnicusgebiet, eine kleine geschwellte und nicht gerötete

Milz, normale Nebennieren, ein im rechten Abschnitt blutüberfülltes Herz, Hypostasen in der Lunge.

Die Dosis von 4, 3, 2, 1 ccm der Giftlösung erwies sich also als letal, und es wurde eine Dosis von 0,5 geprüft.

Ein Meerschweinchen von 270 g erhielt 0.5 ccm (= 0,0076 g Tr. S.) Die Temperatur betrug vor der Injektion 39,3. Die folgenden einstündigen Messungen ergaben Temperaturen von 37,5, 36,3, 35,2, 35,9, 36,9, 37,1, 37,3, 37, 36,9, 36,5, 36,2, 36,3, 36,6. Am folgenden Tage ergaben zweistündige Messungen Temperaturen von 36,3, 36,7, 36,9, 37, 37, 36,9, 37 und die dreistündigen Messungen am darauf folgenden Tage 35,4, 35,4, 35,6, 35,4, 25,2. In der folgenden Nacht starb das Tier, also in der dritten Nacht nach dem Tage der Injektion. Die Sektion ergab ein mäßiges Exsudat in der Bauchhöhle, ein hyperämisches Splanchnicusgebiet, eine unveränderte Milz, blasse Nebennieren, einen stark blutüberfüllten rechten Herzabschnitt.

Ein zweites Meerschweinchen von 310 g Gewicht erhielt 0,5 ccm (= 0,0076 g Tr. S.). Die Temperatur betrug vor der Injektion 39,3. Die folgenden einstündigen Messungen ergaben Temperaturen von 38,8, 38,2, 37,8, 38,5, 38,7, 38,9, 39,2, 38,9, 38,5, 38,5, 38,6, 39 und 39,2. Am folgenden Tage ergaben einstündige Messungen Temperaturen von 38,8, 38,5, 36,4, 32,2, unter 29. 40 Minuten darauf, also am Tage nach der Injektion, starb das Tier. Die Sektion ergab ein verdicktes Pericard, einen stark gefüllten rechten Ventrikel, eine mit dicken käsigen Knoten durchsetzte Milz, hellgelbe zackige Verfärbungen an der Oberfläche der Leber, eine stark wässerig gefüllte Gallenblase. Auffallend erschien eine Darmschlinge mit auffallend dünnem Inhalt und Luftblasen dazwischen.

Ein drittes Meerschweinchen von 260 g Gewicht erhielt 0,5 ccm (= 0,0076 g Tr. S.). Vor der Injektion betrug die Temperatur 39,2. Nach der Injektion ergaben zweistündige Messungen Temperaturen von 39,8, 40,2, 40,1, 39,8, 39,7.

Man erkennt hier die verschiedene individuelle Resistenz der Tiere dem Fermotoxin gegenüber, denn das dritte Meerschweinchen erliegt nicht der Dosis von 0,5 ccm, die für die gleichschweren Meerschweinchen 1 und 2 tödlich ist. Ferner sieht man, was später aus weiteren Beispielen noch deutlicher hervorgehen wird, daß die Injektion nicht letaler Dosen bei manchen Meerschweinchen, wie hier bei Meerschweinchen 3, eine Temperatursteigerung über 40 hervorruft. Diese Fiebersteigerung hat man bei Meerschweinchen nicht regelmäßig, wohl aber bei Kaninchen, wie ein späterer Versuch zeigen wird. Bemerkenswert ist, daß Matthes bei seinen Versuchen mit einfachen Verdauungsalbumosen viel regelmäßiger bei Meerschweinchen als bei Kaninchen Temperatursteigerungen erzielte. Die toxische Wirkung des Präparates wurde durch Kochen nicht aufgehoben, wie das bei allen von Gottstein hergestellten Fermotoxinpräparaten auch der Fall war.

4 ccm der Lösung (= 0,608 g Tr. S.) wurden aufgekocht, blieben beim Kochen völlig klar, wurden einem Meerschweinchen von 330 g Gewicht injiziert, das auch nach der Injektion einen schwerkranken Eindruck machte, vor der Injektion eine Temperatur von 39,2 hatte, und bei dem die folgenden einstündigen Messungen Temperaturen von 36,2, 34,5, 31,2, 29,9 unter 29 ergaben. 50 Minuten später,

also 5 Stunden 50 Minuten nach der Injektion, war das Tier tot. Die Sektion ergab einen mäßigen serösen Erguß in der Bauchhöhle, eine Hyperämie des Splanchnicusgebietes, eine stark gerötete Milz, zwei braunrot gefärbte Nebennieren, einen blutüberfüllten rechten Herzabschnitt.

0,5 ccm (= 0,0076 g Tr. S.) gekochte Lösung wurde einem Meerschweinchen von 300 g Gewicht injiziert. Die Temperatur betrug vor der Injektion 39. Die auf die Injektion folgenden einstündigen Messungen ergaben Temperaturen von 37,6, 36,5, 35,1, 36,2, 36,9, 37,3, 37, 36,5, 36,5, 36,4, 36,3, 36,6. Am folgenden Tage ergaben zweistündige Messungen Temperaturen von 36,5, 36,8, 37, 37, 36,8, 36,9, 36,7. Am folgenden Morgen wurde das Tier tot aufgefunden, starb also in der zweiten Nacht nach der Injektion. Die Sektion ergab einen serösen Erguß in der Bauchhöhle, eine nicht geschwellte Milz von gewöhnlicher Farbe, eine auffallend stark gerötete linke Nebenniere, ein im rechten Abschnitt stark blutüberfülltes Herz.

Die Dosis von 0,5 ccm = 0,0676 g Trockensubstanz erwies sich also bei allen Tieren mit Ausnahme eines Falles als letal, sowohl gekocht, wie ungekocht, während Dosen von 0,4, die bei zwei Meerschweinchen angewandt wurden, nicht tödlich waren. Man kann also schließen, daß die Dosis letalis minima dieses Präparats etwa 0,0076 g betrug.

Ein zweites Präparat wurde auf folgende Weise hergestellt: Typhusbazillen auf Agar wurden mit destilliertem Wasser abgeschwemmt, mit Chloroform durchgeschüttelt und 18 bis 20 Stunden stehen gelassen. Dann wurden sie mit 10 Tropfen $33^1/_3$%

Natronlauge schwach alkalisiert und mit 1 g Trypsin versetzt bei 37° in den Brutschrank gestellt. Nach 4 Stunden wurde dann ½ g Trypsin hinzugesetzt und 7 Stunden bei 37° verdaut. Dann wurde die Flüssigkeit gut zentrifugiert, bis der Hauptteil der Trübungen ausgeschleudert war, die Flüssigkeit selbst durch Berkefeldfilter filtriert und unter Chloroform aufbewahrt. Die Lösung enthielt in 1 ccm 0,0121 g Trockensubstanz.

Zur Bestimmung der Dosis letalis minima wurde die Giftlösung auch wieder intraperitoneal injiziert. Ein Meerschweinchen von 320 g Gewicht erhielt 2 ccm (= 0,0242 g Tr. S.). Vor der Impfung hatte man eine Temperatur von 39 und eine Leukocytenzahl von 13600. Darauf folgende einstündige Messungen ergaben Temperaturen von 38,6, 38,4, 38, 37,9, 37,5, 37,2, 37,4, 37,9, 38, 38, 38,2. Fünf Stunden nach der Injektion betrug die Leukocytenzahl 14200.

Ein zweites Meerschweinchen erhielt 3 ccm (= 0,0363 g Tr. S.) und reagierte auch nicht mit Temperatursteigerung und Verminderung der Leukocytenzahl, aber mit einem Temperatursturz bis 36,5 fünf Stunden nach der Injektion.

Ein Meerschweinchen von 350 g Gewicht erhielt 4 ccm (= 0,0484 g Tr. S.). Vor der Impfung hatte man eine Temperatur von 38,5 und eine Leukocytenzahl von 16200. Darauf folgende halbstündige Messungen ergaben Temperaturen von 38, 37,6, 37, 36,6, 36,3, 36, 35,8, 35,2, 34,5, 34, 33,8. Am folgenden Morgen wurde das Tier tot aufgefunden. Fünf Stunden nach der Injektion betrug die Leukocytenzahl 8800. Die Sektion ergab im Abdomen eine reichliche

Menge dünner seröser Flüssigkeit, die mikroskopisch einzelne in Zerfall begriffene zellige Elemente zeigte, eine Hyperämie des Splanchnicusgebietes, eine vergrößerte und hyperämische Milz, eine braunrot gefärbte linke Nebenniere. Blut und Peritonealflüssigkeit waren steril.

Ein viertes Meerschweinchen von 270 g Gewicht erhielt 4 ccm (= 0,0484 g Tr. S.) intraperitoneal. Vor der Injektion betrug die Temperatur 39 und die Leukocytenzahl 14 000. Darauf folgende halbstündige Messungen ergaben Temperaturen von 37,3, 36, 35,7, 34,4, 34,5, 34,7, 34,5, 33,9, 32,9, 31,5, 30,8, 30,2. Nach einer halben Stunde war das Tier tot, starb also $6^1/_2$ Stunden nach der Injektion. Fünf Stunden nach der Injektion betrug die Leukocytenzahl 7200. Die Sektion ergab im Abdomen eine geringe Menge dünner seröser Flüssigkeit, die mikroskopisch wenige degeneriert aussehende zellige Elemente zeigte, ein stark hyperämisches Splanchnicusgebiet, zwei braunrot verfärbte Nebennieren. Blut und Peritonealflüssigkeit waren steril.

Eine Dosis von 4 ccm (= 0,0484 g Tr. S. war also in zwei Fällen letal und rief eine Leukopenie hervor, während eine Dosis von 2 und 3 ccm nicht tödlich war.

Die Hälfte der intraperitoneal tödlichen Dosis, also 2 ccm (= 0,0242 g. Tr. S.), wurde intravenös gegeben und wirkte letal. Es war auch da wieder nicht nur das ungekochte, sondern auch das gekochte Präparat tödlich. Ein Meerschweinchen von 330 g Gewicht erhielt 2 ccm (= 0,0242 g Tr. S.) intravenös. Vor der Injektion hatte man eine Temperatur von 39. Nach der Injektion

ergaben einstündige Messungen Temperaturen von 38,8, 36,2, 34,5, 32,1, 30,2. Nach einer Stunde war das Tier tot, starb also 6 Stunden nach der Injektion. Die Sektion ergab im Abdomen eine reichliche Menge dünner seröser Flüssigkeit, ein hyperämisches Splanchnicusgebiet, eine unveränderte Milz und blasse Nebennieren.

Ein zweites Meerschweinchen von 345 g Gewicht erhielt 2 ccm (= 0,0242 g Tr. S.) gekochtes Material intravenös. Vor der Injektion betrug die Temperatur 39,2. Darauf folgende einstündige Messungen ergaben Temperaturen von 37,4, 34,9, 32,5, 31,7, 30,5. Nach $1^1/_2$ Stunden war das Tier tot, starb also $6^1/_2$ Stunden nach der Injektion. Die Sektion ergab im Abdomen einige seröse Flüssigkeit, die mikroskopisch wenige degeneriert aussehende zellige Elemente zeigte, ein hyperämisches Splanchnicusgebiet, eine vergrößerte und hyperämische Milz, eine braunrot verfärbte rechte Nebenniere. Blut und Peritonealflüssigkeit waren steril.

Ein drittes Präparat wurde so gewonnen, daß Typhusbazillen durch Pepsin verdaut wurden. 100 ccm Bazillenaufschwemmung wurden mit 100 ccm $\frac{n}{5}$ Salzsäure — 2 g Pepsinum purissimum Grübler bei 37° in den Brutschrank gestellt. Nach 10 Stunden wurde 1 g Pepsin hinzugesetzt und 14 Stunden weiter verdaut. Dann wurde zentrifugiert und das Filtrat durch Berkefeldfilter filtriert. Der Rückstand wurde schwach alkalisiert. Bei 37° wurde 7 Stunden nachverdaut, dann wieder zentrifugiert, filtriert und das Filtrat unter Chloroform aufgehoben. Die Lösung enthielt in 1 ccm 0,00786 g Trockensubstanz.

Zur Bestimmung der Dosis letalis minima erhielt ein Meerschweinchen von 315 g Gewicht 3 ccm

(= 0,02358 gr. Tr. S.) der Lösung intraperitoneal. Vor der Injektion betrug die Temperatur 38,8. Zweistündige Messungen ergaben Temperaturen von 35,9, 34,6, 39,5. Nach 10 Minuten war das Tier tot. Die Sektion ergab in der Bauchhöhle reichliches klares seröses Exsudat, eine vergrößerte hyperämische Milz, eine gerötete linke Nebenniere, einen blutüberfüllten rechten Ventrikel.

Ein zweites Meerschweinchen von 390 g Gewicht erhielt 3 ccm (= 0,02358 g Tr. S.) gekochte Lösung. Vor der Injektion betrug die Temperatur 38,2. Zweistündige Messungen ergaben Temperaturen von 37,9, 37,6, 32,4, 25,7. Nach 30 Minuten, also acht Stunden und 30 Minuten nach der Injektion, war das Tier tot. Die Sektion ergab im Abdomen ein geringes klares Exsudat, ein hyperämisches Splanchnicusgebiet, eine unveränderte Milz und unveränderte Nebennieren, einen blutüberfüllten rechten Ventrikel.

Ein drittes Meerschweinchen von 320 g Gewicht erhielt 2 ccm (= 0,01572 g Tr. S.). Vor der Injektion betrug die Temperatur 38,7. Zweistündige Messungen ergaben Temperaturen von 40,1, 38,1, 38,6, 38,8, 37,5, 36,5, 37,8, 38,3. Hier hatten wir also wieder bei Injektion einer nicht letalen Dosis eine Temperatursteigerung von über 40, was, wie wir spätersehen werden, auffallender Weise bei diesem dritten, dem Pepsinverdauungsprodukt, häufiger vorkam als bei dem durch Trypsinverdauung gewonnenen.

Ein viertes Meerschweinchen von 305 g Gewicht erhielt 2 ccm (= 0,01572 g Tr. S.). Vor der Injektion betrug die Temperatur 38,5. Zweistündige Messungen ergaben Temperaturen von 39,9, 38,8 38, 37,8, 37,5, 37,1, am folgenden Tage 36,2, 35,7, 32,5, 29. Nach

einer Stunde, also 31 Stunden nach der Injektion, starb das Tier. Die Sektion ergab ein reichliches Exsudat, eine hyperämische und etwas vergrößerte Milz, normale Nebennieren.

Es wurden noch zwei Tiere mit einer Dosis von 2 ccm (= 0,01572 g Tr. S.) behandelt, die am Leben blieben. In drei Fällen war also eine Dosis von 2 ccm nicht letal, in einem Falle letal, obgleich es sich um gleich schwere Tiere handelte, was wieder auf die verschiedene Resistenz der Tiere dem Gift gegenüber zurückzuführen ist. Die Dosis von 3 ccm (= 0,02358 g Tr. S.) erwies sich in zwei Fällen tödlich und zwar sowohl ungekocht, wie gekocht, ist also als Dosis letalis minima anzusprechen.

Es wurden durch Injektion abgestufter Mengen Giftlösung Meerschweinchen gegen das Gift immunisiert. Während die Temperatursteigerung bei Meerschweinchen nicht regelmäßig war und nie über 40,2 hinausging, war sie bei einem Kaninchen, das in steigenden Dosen mit der Giftlösung behandelt wurde, ganz regelmäßig und erreichte Werte von 40,7.

Das erste durch Trypsinverdauung gewonnene, in Dosen von 0,5 ccm (= 0,0672 g Tr. S.) tödliche Präparat wurde zur Immunisierung benutzt. Mit Dosen von 0,2 ccm wurde begonnen und bis zu Dosen von 2 ccm gestiegen. Kontrolltiere, nicht in steigenden Dosen gespritzte Tiere, erlagen sämtlich Dosen von 0,5 ccm.

Ein Meerschweinchen von 300 g Gewicht erhielt 0,2 ccm und hatte vor der Injektion eine Temperatur von 38,6. Eine Stunde nach der Injektion

betrug die Temperatur 37,2. Zweistündige Messungen ergaben Temperaturen von 37,9, 37,6, 38,7, 38,5. Am folgenden Tage ergaben dreistündige Messungen Temperaturen von 37,8, 38,4, 37,9, 38,6, am folgenden Tage 37,8, 38,2, 37,9, 38,7. Am dritten Tage nach der ersten Injektion wurden 0,4 ccm injiziert. Vor der Injektion betrug die Temperatur 38,2, 30 Minuten danach 38,9. Darauf folgende dreistündige Messungen ergaben Temperaturen von 38,6, 38,8, 39,4, 39,7, 39,3. Am folgenden Tage hatte man Temperaturen von 38,8, 38,7, 38,6, 38,2, 38,4. Am dritten Tage nach der zweiten Injektion wurden 0,8 ccm injiziert. Vorher hatte man eine Temperatur von 38,3, eine Stunde nach der Injekten 39,2. Dreistündige Messungen ergaben Temperaturen von 39,8, 37,7, 37,6, 39,6. Am folgenden Tage ergab eine einmalige Messung eine Temperatur von 38,7. Am vierten Tage nach der dritten Injektion wurden 1,5 ccm injiziert. Die Temperatur betrug vorher 39,3, eine halbe Stunde nachher 39,8. Darauf folgende zweistündige Messungen ergaben Temperaturen von 36,9 37,2, 37,5, 37,8, 38,5, 38,6. Am vierten Tage nach der vierten Injektion wurden 2 ccm injiziert. Fünfstündige Messungen ergaben Temperaturen von 37,5, 38,6, 38,9, 38,5.

Ein zweites Meerschweinchen von 290 g Gewicht erhielt 0,2 ccm und hatte vorher eine Temperatur von 38,8, eine Stunde später 39,9, worauf zweistündige Messungen Temperaturen von 39,7, 39,3, 38,8, 39, 38,9 ergaben. Am folgenden Tage hatte man bei zweistündigen Messungen Temperaturen von 38,8, 38,7, 38,8, 38,9, am darauffolgenden Tage von 38,6, 38,8, 38,7, 38,8, 38,4. Am dritten Tage nach

der ersten Injektion wurden 0,4 ccm injiziert. Vor der Injektion hatte man eine Temperatur von 38,6, 30 Minuten später von 40, nach wieder 30 Minuten von 38,8, worauf dreistündige Messungen Temperaturen von 39,7, 39,8, 39, 39,2, 39,5 ergaben, am folgenden Tage von 39,4, 39,1, 38,9, 38,7, 38,9. Am dritten Tage nach der zweiten Injektion wurden 0,8 ccm injiziert. Vorher betrug die Temperatur 39,1, nach einer Stunde 39,9. Zweistündige Messungen ergaben Temperaturen von 38,9, 38,1, 37,7, 37,7. Am folgenden Tage ergab eine einmalige Messung eine Temperatur von 39,2. Am vierten Tage nach der dritten Injektion wurden 1,5 ccm injiziert. Vorher hatte man eine Temperatur von 38,7, eine halbe Stunde nachher von 38. Darauf folgende dreistündige Messungen ergaben Temperaturen von 36,5, 36,2, 36,2, 36,7, 37,9, 38, am folgenden Tage von 39, 39,5, 39,5, 39,3. Am vierten Tage nach der vierten Injektion wurden 2 ccm injiziert. Vorher hatte man eine Temperatur von 38,6. Gleich nach der Injektion betrug die Temperatur 38,6, worauf dreistündige Messungen Temperaturen von 37,9, 36,8, 37,5 ergaben und am folgenden Tage von 38,5, 39, 38,9.

Ein drittes Meerschweinchen von 325 g Gewicht erhielt eine Dosis von 0,2 ccm, nachdem es vorher eine Temperatur von 39,4 hatte. Eine Stunde nach der Injektion betrug die Temperatur 39, und die folgenden zweistündigen Messungen ergaben Temperaturen von 39,8, 38,8, 38,5, 38,7, 39,9. Am folgenden Tage ergaben die dreistündigen Messungen Temperaturen von 38,7, 38,9, 38,7, 39, am darauf folgenden Tage von 38,7, 38,7, 38,8, 38,8, 38,6. Am dritten Tage nach der ersten Injektion wurden

0,4 ccm injiziert. Vorher betrug die Temperatur 39, 30 Minuten später 39,2, nach weiteren 30 Minuten 39,8. Zweistündige Messungen ergaben Temperaturen von 40, 39,9, 39,4, 39,4, 39,1, am folgenden Tage 38,9, 38,9, 39, 39,1, 38,9. Am dritten Tage nach der zweiten Injektion wurden 0,8 ccm injiziert. Vorher hatte man eine Temperatur von 38,9, eine Stunde später von 39,2. Darauf ergaben zweistündige Messungen Temperaturen von 39,1, 39, 39,3, 39,4. Am folgenden Tage hatte man eine Temperatur von 38,6. Am vierten Tage nach der dritten Injektion wurden 1,5 ccm injiziert. Vorher betrug die Temperatur 38,8, 30 Minuten nach der Injektion 38,3. Zweistündige Messungen ergaben Temperaturen von 38,6, 37,9, 37,7, 37,6, 38, am folgenden Tage 37,9, 38,4, 38,5, 38,7. Am vierten Tage nach der vierten Injektion wurden 2 ccm injiziert. Die Temperatur betrug vor der Injektion 38,9, gleich nach der Injektion 39,6, worauf zweistündige Messungen Temperaturen von 36,1, 36,4, 37,1 ergaben und am folgenden Tage von 35,4, 35,8, 36, 35,7, 35,2. Am folgenden Morgen war die Temperatur weiter gesunken bis auf 34,5, und am Mittag um 12 Uhr war das Tier tot, starb also am zweiten Tag nach der fünften Injektion, die 2 ccm betrug. Die Sektion ergab ein geringes seröses Exsudat, ein hyperämisches Splanchnicusgebiet, eine unveränderte Milz, zwei braunrot gefärbte Nebennieren, einen blutüberfüllten rechten Ventrikel.

Ein viertes Meerschweinchen von 340 g Gewicht erhielt 0,2 ccm gekochte Lösung und hatte vor der Injektion eine Temperatur von 38,6, 30 Minuten später von 39. Zweistündige Messungen ergaben Temperaturen von 38,2, 37, 36,8, 37,8, dreistündige

Messungen am folgenden Tage 38,7, 38,6, 38,8, 38,7. Am dritten Tage nach der ersten Injektion wurden 0,4 ccm injiziert, und man hatte vor der Injektion eine Temperatur von 38,7, eine Stunde nach der Injektion von 39,8. Zweistündige Messungen ergaben Temperaturen von 38,5, 39,3, 39,7, 39,7. Am folgenden Tage ergab eine einmalige Messung eine Temperatur von 39.5. Am vierten Tage nach der zweiten Injektion wurden 0,8 ccm injiziert. Vorher hatte man eine Temperatur von 38,9, 30 Minuten nach der Injektion von 38,2. Zweistündige Messungen ergaben Temperaturen von 39,1, 36,8, 36,7, 37,9, 38,9, am folgenden Tage 39,2, 39,5, 39,4, 39. Am vierten Tage nach der dritten Injektion wurden 1,5 ccm gekochte Lösung injiziert. Vorher hatte man eine Temperatur von 38,8, 30 Minuten nach der Injektion von 38,7. Zweistündige Messungen ergaben Temperaturen von 38,8, 38,7, 38,3, 38,4, 38,8, am folgenden Tage 38,9, 38,9, 38,8. Am vierten Tage nach der vierten Injektion wurden 2 ccm gekochte Lösung injiziert. Vor der Injektion hatte man eine Temperatur von 38,6. Gleich nach der Injektion betrug die Temperatur 38,5, worauf zweistündige Messungen Temperaturen von 38,6, 39,4, 39,6, 38,5 ergaben und am folgenden Tage von 38,5, 38,7, 38,9.

Zur Kontrolle wurden drei nicht behandelte Meerschweinchen mit einer Dosis von 1,5 ccm behandelt, die ja bei den vorbehandelten Tieren nie tödlich wirkte. Die drei Kontrolltiere starben alle schneller, und zwar hatte ein Meerschweinchen von 350 g Gewicht vor der Injektion eine Temperatur von 39,1, sofort nach der Injektion von 38,8. Zwei-

stündige Messungen ergaben Temperaturen von 35,2, 33,5, 33,7, 33,1. Am folgenden Tage wurde das Tier tot aufgefunden.

Ein zweites Meerschweinchen von 295 g Gewicht hatte vor der Injektion eine Temperatur von 38,6, sofort nach der Injektion von 38,9. Zweistündige Messungen ergaben Temperaturen von 34,8, 33,5, 33,7, am folgenden Tage von 30, von unter 29. Nach 30 Minuten war das Tier tot.

Ein drittes Meerschweinchen von 310 g Gewicht hatte vor der Injektion eine Temperatur von 38,2. Dreistündige Messungen ergaben Temperaturen von 35,8, 34,7, 29,9. Nach einer Stunde war das Tier tot, das gekochte Lösung erhalten hatte.

Ein Kaninchen wurde in steigenden Dosen mit der gleichen Lösung behandelt. Es erhielt 2 ccm intraperitoneal und hatte vorher eine Temperatur von 39. Zweistündige Messungen ergaben Temperaturen von 40,5, 40,5, 39,8, 39,9, 39,2, 38,9. Gleich nach der Injektion wurde das Tier stets von einem starken Zittern befallen. Nach 30 Minuten wurde das Zittern geringer und war eine Stunde nach der Injektion verschwunden. Leukocytenzahl vor der ersten Injektion 9500

2080	5	Stunden nachher
7450	10	„ „
9150	24	„ „

Am dritten Tage nach der ersten Injektion wurden 4 ccm injiziert. Die Temperatur betrug vorher 39,2. Folgende zweistündige Messungen ergaben Temperaturen von 40,5, 40,2, 40, 39,7, 39,9, 39,4, 39,3. Leukocytenzahl

vor der zweiten Injektion 11000

3550	5	Stunden nachher
7300	10	„ „
10200	24	„ „

Am sechsten Tage nach der zweiten Injektion wurden 7 ccm injiziert. Die Temperatur betrug vorher 39,4. Zweistündige Messungen ergaben Temperaturen von 40, 40,2, 39,8, 39,9, 39,7, 39,3. Leukocytenzahl

vor der dritten Injektion 12770

16230	5	Stunden nachher
18570	10	„ „
13950	24	„ „

Während nach der ersten und zweiten Injektion eine Leukopenie auftrat, hatten wir nach der dritten Injektion keine Leukopenie, was damit erklärt werden könnte, daß das Tier gegen das Typhusfermotoxin immun geworden war. Am fünften Tage nach der dritten Injektion wurden 8 ccm injiziert. Die Temperatur betrug vorher 38,8. Zweistündige Messungen ergaben nachher Temperaturen von 40,5, 40, 40,1, 39,7, 38,9, 38,8, 37,4, 36, 35,4, 34,6. Nach einer Stunde war das Tier tot. Leukocytenzahl vor der Injektion 16360, 5 Stunden nachher 12240.

Auch von dem Präparat pepsinverdauter Typhusbazillen wurden abgestufte Mengen Meerschweinchen injiziert, um sie gegen die Giftlösung zu immunisieren. Wie schon erwähnt, wurde durch dieses Präparat eine Temperatursteigerung häufiger erzielt, als durch das durch Trypsinverdauung gewonnene. Ein Meerschweinchen von 295 g Gewicht erhielt 1 ccm. Vor der Injektion betrug die Temperatur

38,6. Zweistündige Messungen ergaben Temperaturen von 39,8, 39,6, 39,7, 39,2, 38,9. Drei Tage nach der ersten Injektion wurden 2 ccm injiziert. Vor der Impfung hatte man eine Temperatur von 38,9. Zweistündige Messungen ergaben Temperaturen von 39,8, 40, 39,9, 39, 38,8. Am dritten Tage danach wurden 3 ccm injiziert. Vor der Impfung betrug die Temperatur 39. Zweistündige Messungen ergaben Temperaturen von 40, 39,8, 39,5, 39,6, 39,4. Nach drei Tagen 5 ccm. Vorher betrug die Temperatur 38,9, nachher 40,2, 39,9, 39,7, 39,7, 39,5. Nach drei Tagen 6 ccm. Vor der Impfung betrug die Temperatur 38,6, nachher 38,5, 37,2, 36,9, 37. Am folgenden Morgen wurde das Tier tot aufgefunden. Der Sektionsbefund ergab ein geringes seröses Exsudat in der Bauchhöhle, Hyperämie des Splanchnicusgebietes, normale Milz, blasse Nebennieren.

Ein zweites Meerschweinchen von 345 g Gewicht erhielt 1 ccm gekochte Lösung. Die Temperatur betrug vor der Injektion 38,5. Zweistündige Messungen ergaben Temperaturen von 39,9, 39,8, 39,2, 39, 38,8. Drei Tage nach der ersten Injektion wurden 2 ccm injiziert. Vor der Impfung betrug die Temperatur 38,7, zweistündige Messungen nachher: 39,8, 39,3, 39,5, 39,1, 38,8. Nach drei Tagen wurden 3 ccm injiziert. Temperatur vor der Injektion 39, nachher ergaben zweistündige Messungen Temperaturen von 40,1, 39,7, 39,8, 39, 39,3. Nach drei Tagen 5 ccm. Vor der Injektion betrug die Temperatur 38,5, nach der Injektion 39,8, 39,7, 39,8, 39,3, 39. Nach drei Tagen 6 ccm. Vor der Injektion Temperatur von 38,8, zweistündige Messungen nachher: 40, 39,8, 39,4, 39,5, 38,9, 39.

Ein drittes Meerschweinchen von 310 g Gewicht erhielt 1 ccm. Temperatur vor der Injektion 38,8. Zweistündige Messungen: 39,8, 39,9, 39,4, 38,8, 38,9. Am dritten Tage 2 ccm. Vor der Injektion 38,9, nach der Injektion 39,1, 39,3, 38,8, 39, 38,9. Am dritten Tage 3 ccm. Vorher 38,7, nachher 39,8, 39,2, 39,3, 38,9. Am dritten Tage 5 ccm. Vorher 38,8, nach der Injektion 39,8, 39,9, 39,7, 39,5, 39. Am dritten Tage 6 ccm. Vorher Temperatur von 39, nachher von 40, 39,7, 39,8, 39,2, 39,3.

Die vorbehandelten Meerschweinchen 2 und 3 vertrugen also eine Dosis von 6 ccm, eine doppelt tödliche Dosis, während das vorbehandelte Meerschweinchen 1 eine Dosis von 5 ccm noch vertrug. Auch bei diesem Präparat wurde, wie Meerschweinchen 2 zeigt, die immunisierende Wirkung durch Kochen nicht zerstört.

Zum Schluß haben wir uns der Frage zugewandt, ob man mit dem durch Verdauung von Typhusbazillen gewonnenen Gift eine Immunität gegen Typhus hervorrufen kann und welcher Art diese Immunität ist. Wir haben gegen das Gift immunisierte Tiere mit virulenter Typhuskultur infiziert und im Pfeiffer'schen Versuch die Vorgänge in der Peritonealhöhle nach der Infektion untersucht. Die folgenden Protokolle zeigen, daß es in der Tat gelang, Meerschweinchen gegen vierfach letale Dosen zu immunisieren und nachzuweisen, daß die Trypsinverdauungsprodukte eine bakteriolytische Immunität, die Pepsinverdauungsprodukte dagegen eine nichtbakteriolytische Immunität erzielten. Zur Infektion bedienten wir uns eines Stammes, dessen frisch geprüfte Virulenz $^1/_2$ Oese betrug. Ein mit trypsinverdauten Typhusbazillen

vorbehandeltes Tier erhielt die vierfach letale Dosis: 2 Oesen Typhusbazillen intraperitoneal. Proben des Peritonealinhalts wurden im hängenden Tropfen untersucht. Die Untersuchung ergab:

Nach 10 Minuten: spärliche bewegliche Bazillen, zahlreiche unbewegliche.

„ 20 „ nur noch sehr wenige unveränderte bewegliche Bazillen.

„ 50 „ gar keine beweglichen unveränderten Bazillen mehr.

„ 24 „ sterile Peritonealflüssigkeit.

Neun Stunden nach der Injektion hatte das Tier einen Temperaturabfall bis auf 36,9. Die zweistündigen Messungen nach der Injektion ergaben Temperaturen von 38,9, 37,4, 36,9, 37,1, 37,9, 38,7. Am folgenden Tage zeigte das Tier normale Temperatur.

Ein mit pepsinverdauten Thypusbazillen vorbehandeltes Tier erhielt auch 2 Oesen Typhuskultur. Die Untersuchung der Peritonealflüssigkeit im hängenden Tropfen ergab:

Nach 10 Minuten: sehr viele, lebhaft bewegliche Stäbchen.

„ 20 „ viele bewegliche Stäbchen, ein kleiner Teil unbeweglich.

„ 50 „ dasselbe Bild.

„ 24 Stunden: aus der Peritonealflüssigkeit gingen reichlich Typhuskolonien an. Sechs Stunden nach der Injektion hatte das Tier einen Temperaturabfall bis auf 37,3. Die zweistündigen Messungen ergaben Temperaturen von 38,1, 37,3, 37,8, 38, 38,9, 38.8.

Die wiederholten Messungen am folgenden Tage zeigten normale Temperatur.

So sehen wir denn, daß eine Vorbehandlung mit den löslichen Produkten einer Pepsinverdauung von Typhusbazillen eine nicht bakteriolytische, eine Vorbehandlung mit den löslichen Trypsinverdauungsprodukten dagegen eine bakteriolytische Immunität ergibt. Letzteres wurde durch weitere Versuche bestätigt, die mit einem neuen, durch Trypsinverdauung von Typhusbazillen gewonnenen, ungiftigen Präparat angestellt wurden. Das Präparat wurde aus Typhusbazillen hergestellt, deren Virulenz $^1/_2$ Normalöse betrug, und zwar in derselben Weise, in der die beiden früheren durch Trypsinverdauung hergestellten Präparate gewonnen wurden, nur mit der Modifikation, daß nicht 12, sondern 48 Stunden verdaut wurde. Die toxische Wirkung leidet anscheinend durch zu lange Verdauung, denn dieses durch 48stündige Verdauung gewonnene Präparat erwies sich als ungiftig in Dosen von 6 ccm (= 0,0936 g Tr. S.).

Wie die folgenden Protokolle zeigen, gelang es, mit Typhus infizierte Tiere durch nachträgliche Injektion dieses Präparates zu retten und die Typhusbazillen zu vernichten. Doch ergaben sich große Schwierigkeiten, indem es in einer Reihe von Versuchen nicht gelang, infizierte Tiere zu retten, sodaß noch zahlreiche Versuche gemacht werden müssen, um Täuschungsmöglichkeiten sicherer ausschließen zu können.

Ein Meerschweinchen von 470 g Gewicht erhielt 1 Oese Typhuskultur intraperitoneal und starb nach 14 Stunden, ein anderes von 480 g Gewicht, das auch 1 Oese Typhuskultur erhielt, starb nach 21 Stunden. In der Peritonealflüssigkeit beider Tiere fanden sich nach dem Exitus zahlreiche lebhaft bewegliche Stäb-

chen im hängenden Tropfen und zahlreiche Stäbchen im gefärbten Präparat. Ein Tier von 460 g Gewicht erhielt 2 Oesen Typhuskultur. 4 ccm des Präparats wurden nach einer Stunde intraperitoneal gegeben. Drei Stunden danach hatte man eine Temperatur von 37. Am folgenden Morgen hatte man eine Temperatur von 37,3. 2 ccm des Präparates wurden injiziert, worauf die dreistündige Temperaturmessung Folgendes ergab: 37,8, 38,8, 38,8, 38,9, 39. Am zweiten auf die Infektion folgenden Tage hatte man normale Temperaturen. Die Peritonealflüssigkeit wurde im hängenden Tropfen und gefärbten Präparat unter sucht und erwies sich als steril und frei von beweglichen Stäbchen.

Ein Tier von 390 g Gewicht erhielt auch 2 Oesen Typhuskultur. Die Temperatur betrug vor der Impfung 38,8. Die folgenden einstündigen Messungen ergaben Temperaturen von 38,5, 37,1, 36,8. Drei Stunden nach der Injektion erhielt das Tier 4 ccm des Präparats. Die folgenden einstündigen Messungen ergaben Temperaturen von 37,3, 38,5, 38,8, 39, 38,7, 38,8, 39,1, 39,2, 38,8. Am folgenden Tage hatte das Tier normale Temperatur. Die entnommene Peritonealflüssigkeit zeigte keine Stäbchen im hängenden Tropfen und gefärbten Präparat und erwies sich als kulturell steril.

Um nachzuweisen, daß die beschriebene Resistenzerhöhung nicht durch das zur Verdauung verwandte Trypsin allein hervorgerufen wurde, wurden Kontrollversuche mit Trypsin allein angestellt. Eine Lösung des für die beschriebenen Präparate verwandten Trypsins wurde filtriert und Meerschweinchen intraperitoneal injiziert, ohne eine Resistenzerhöhung zu bewirken.

Fasse ich nun unsere Resultate zusammen, so ergibt sich. Durch 12stündige Trypsinverdauung von Typhusbazillen kann man ein thermostabiles Gift gewinnen, das für Meerschweinchen bei intraperitonealer Impfung in Dosen von 0,0076 g (Präparat 1) und 0,0484 g (Präparat 2) tödlich ist, bei intravenöser Infektion in Dosen von 0,0242 g (Präparat 2). Durch Injektion allmählich steigender Dosen von Giftlösung kann man Meerschweinchen gegen vierfach tödliche Dosen des Giftes immunisieren. Durch 24stündige Pepsinverdauung von Typhusbazillen erhält man ein in Dosen von 0,02358 g tödliches thermostabiles Gift. Gegen doppelt tödliche Dosen des Giftes kann man die Tiere durch Injektion allmählich steigender Dosen immunisieren. Gegen vierfach letale Dosen von Typhusbazillen sind mit trypsin- und pepsinverdauten Typhusbazillen in allmählich steigenden Dosen vorbehandelte Meerschweinchen immun. Durch 48stündige Verdauung von Typhusbazillen durch Trypsin erhält man ein für Meerschweinchen bei intraperitonealer Injektion in Dosen von 0,0936 g indifferentes Präparat, das bei mit doppelt letalen Dosen von Typhusbazillen behandelten, bis auf 37 und 36,8 kollabierten Meerschweinchen noch lebensrettend wirkt. Die durch Trypsinverdauungsprodukte bewirkte Immunität ist eine bakteriolytische, die durch Pepsinverdauungsprodukte dagegen eine nicht bakteriolytische.

Zum Schlusse sei es mir gestattet, auch hier meinem verehrten Lehrer und Chef,

Herrn Geheimrat Matthes,

für die Anweisung des Themas und die liebenswürdige Unterstützung bei der Bearbeitung desselben meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

Literatur.

1. *E. Gottstein,* Ueber die giftige und immunisierende Wirkung pepsinverdauter Typhusbazillen. Deutsches Archiv für klinische Medizin, 1908.
2. *M. Matthes,* Weitere Untersuchungen über die Wirkung von Verdauungsprodukten aus Typhusbazillen. Deutsches Archiv für klinische Medizin, 1909.
3. *M. Matthes,* Ueber ein nicht bakteriolytisch wirkendes Schutzserum gegen Typhusbazillen. Deutsches Archiv für klinische Medizin, 1909.
4. *H. Lüdke,* Die Serumtherapie des Abdominaltyphus. Experimentelle Untersuchungen und klinische Verwertung des Typhusserums. Münchener medizinische Wochenschrift, 1912.
5. *R. Pfeiffer,* Ueber die Grundlagen einer Serumtherapie des Typhus abdominalis. Münchener medizinische Wochenschrift, 1912.
6. *H. Lüdke,* Ueber die Grundlagen einer Serumtherapie des Typhus abdominalis. Münchener medizinische Wochenschrift, 1912.

Lebenslauf.

Am 12. September 1884 bin ich zu Osnabrück geboren, wo ich an der Höheren Mädchenschule und am Lehrerinnenseminar meine Schulbildung erhielt und Ostern 1904 das Lehrerinnenexamen für höhere Mädchenschulen ablegte. Ostern 1905 trat ich in ein Eisenacher Pensionat ein zur Erlernung des Haushalts und Ostern 1906 in St. Albans' College in London zur Ausbildung in der englischen Sprache. Dann bereitete ich mich auf die Reifeprüfung vor, die ich im Herbst 1908 zu Harburg ablegte. Darauf wurde ich an der Universität Münster immatrikuliert und bestand dort nach fünfsemestrigem Studium die ärztliche Vorprüfung im April 1911. Das Sommersemester 1911 verbrachte ich in Heidelberg, das Wintersemester 1911—12 in Göttingen. Ostern 1912 siedelte ich nach Marburg über, studierte hier drei Semester und bestand die ärztliche Prüfung im Januar 1914. Seitdem bin ich an der medizinischen Klinik zu Marburg tätig und erhielt im August 1914 die Approbation als Arzt.

Meine akademischen Lehrer waren

in Münster:

Ballowitz, Brodersen, Correns, Matthies, Rosemann, Salkowsky, Schmidt, Stempell, Thiel;

in Heidelberg:

Fischler, Krehl, Menge, Neu, G. B. Schmidt, Schönborn, Voelcker, Wilms;

in Göttingen:

Creite, Damsch, Heubner, Hirsch, Jung, Kaufmann, Loeb, Port, Schieck;

in Marburg:

Bielschowsky, Bonhoff, Bruns, Gasser, Gürber, Hagemann, Hildebrand, Hohmeier, Jahrmärker, Jores, Kirchheim, König, Krauß, Matthes, Mülller, Ostmann, Rieländer, M. B. Schmidt, Tuczek, Zangemeister.